



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1896号
学位記番号	論第1661号
氏名	北川 美香
授与年月日	平成 31 年 3 月 25 日
学位論文の題名	The relationship between antitumor effects and relative dose intensity of S-1 plus cisplatin treatment for metastatic gastric cancer. Anticancer Research 2012; 32:1763-1768.
論文審査担当者	主査： 瀧口 修司 副査： 高橋 智、片岡 洋望

【背景】

切除不能・進行再発胃癌に対する初回治療として本邦においては臨床試験の結果から S-1+シスプラチン併用療法(S-1+CDDP 療法)が最も推奨度の高い薬物療法レジメンのひとつである。日常臨床においては、使用薬剤は副作用、基礎疾患、年齢などによって適宜減量し使用されているのが現状であるが、投与薬剤の減量により抗腫瘍効果が減少するかどうかについては明らかではない。

これまで報告されている大規模臨床試験の相対治療強度(RDI: relative dose intensity)を下記に示す。

SPIRITS 試験^[1]

S-1+CDDP : 93.3%

S-1 単剤 : 98%

FLAGS trial^[2]

S-1+CDDP ≥ 90%

5FU (5-fluorouracil) +CDDP ≥ 90%

GC0301/TOP002^[3]

S-1+イリノテカン : 88.1%

S-1 単剤 : 88.9%

また、胃癌以外の癌種では、悪性リンパ腫のような治癒を目指す高感受性癌に対する抗腫瘍効果においては RDI の維持が重要であり^[4] また早期乳がんでは、RDI を 85.5%以上を保つことが全生存期間(OS: overall survival)や無再発生存期間(RFS: relapse-free survival)の延長に寄与する^[6] と報告されている。しかし、非治癒な固形癌に対する RDI と抗腫瘍効果の関連に関しては議論の余地があるところである。非小細胞癌では RDI と生存率は明らかな影響がない^[7]、と考えられており、また卵巣癌では、RDI:70%以下で PFS を下げる^[8] ことや、転移性乳癌において RDI:85%以上で生存率を上げるが無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)や腫瘍奏効率(RR: response rate)に影響しない^[9] ことなど、様々な報告がなされている。今回我々は、切除不能・進行再発胃癌に対する S-1+CDDP 療法における Dose intensity(DI)と抗腫瘍効果についての検討を行ったので報告する。

【方法】

コンピューターデータベースを使用し、2006 年 1 月から 2010 年 12 月までに名古屋市立大学病院と名古屋第二赤十字病院で切除不能・進行再発胃癌と診断され、1st-line 化学療法として S-1+CDDP 療法を使用した 84 例を抽出した。化学療法のスケジュールは、S-1 は体表面積(BSA: body surface area)によって定められ BSA<1.25m²では 80mg/m²、1.25m²≤BSA<1.5m²では 100mg/m²、BSA≥1.5m²では 120mg/m²を 3 週間投与し 2 週間休薬とした。CDDP は 60mg/m²で Day8 に投与した。RDI は実際の DI と、もともと投与する予定であった DI の比であり、下記のような式である。

$$RDI (\%) = \text{actual DI}(\text{mg}/\text{m}^2/\text{w}) / \text{planned DI}(\text{mg}/\text{m}^2/\text{w}) \times 100$$

$$RDI_{S-1+CDDP} = (RDI_{S-1} + RDI_{CDDP}) / 2$$

【結果】

84 例の転移性胃癌症例のうち、治療が 1 サイクル以下で終了した症例(N=12)等、適格基準を満たさない 20 症例を除外した 64 症例につき検討を行った。

患者年齢中央値は 67 歳、転移部位はリンパ節転移が 40 例と最も多く、肝転移症例が 26 例、腹膜播種が 25 例、肺転移が 4 例、骨転移が 3 例であった。RDI 中央値は S1 で 88%、CDDP で 89%、S-1+CDDP で 87%であった。

標的病変をもった 55 症例中、18 症例(32.7%)で部分奏功(PR: partial response)がえられ、腫瘍奏効率(RR: respond rate)は 32.7%であった。腫瘍奏功のための RDI のカットオフ値決定のため、Receiver Operating Characteristics(ROC)解析を行い、RDI のカットオフ値を 60 % から 100 % の間で 5 % 刻みにプロットし、TPF(true-positive fraction)と FPF(false-positive fraction)の両者の差が最大となる RDI:80%をカットオフ値と決定した。以上より、全症例を RDI<80% (N=19)と RDI≥80% (N=45)の 2 群に分け検討を行った。

RDI<80%群では標的病変をもつ 15 症例中 3 症例で PR(20.0%)を示した一方、RDI≥80%群では標的病変 40 症例中 15 症例で PR がえられ(37.5%)、統計学的有意差はないものの RDI≥80%で高い腫瘍奏効がえられる傾向をみとめた($P=0.182$)。

全生存期間中央値(MST)は 394 日(95%CI:359-429)、PFS 中央値(mPFS)は 171 日(95%CI:151-191)であった。RDI<80%と RDI≥80%の 2 群間の比較では、MST は 394 日 (95%CI:358-430)、376 日(95%CI:319-433)($P=0.915$)、mPFS は 188 日(95%CI:150-226)、170 日(95%CI:141-199)($P=0.851$)であり、ともに統計学的有意差を認めなかった。

また、グレード 3 以上の有害事象の発生に関しても、2 群間で明らかな差を認めなかった。

【結論】

胃癌に対する S-1+CDDP 療法において抗腫瘍効果を得るには RDI:80%以上を保つことが重要である可能性はあるものの、根治不能である palliative setting においては適切な減量は許容されると考えられた。

【References】

1. Lancet Oncol 2008; 9: 215-21
2. J Clin Oncol 2010; 28: 1547-1553
3. Gastric Cancer 2011; 14: 72-80
4. Am J Med 1980;69:585-94
5. J Clin Exp Hematop 2011; 51: 1-5
6. N Engl J Med 1995; 332: 901-6
7. J Thorac Oncol 2010; 5: 1397-403.
8. Gynecol Oncol 2011; Jun 7
9. BMC Cancer 2011; 11: 131

論文審査の結果の要旨

切除不能・再発胃癌に対する初回治療として本邦においては臨床試験の結果から S-1+シスプラチン併用療法 (S-1+CDDP 療法) が最も推奨度の高い薬物療法レジメンのひとつである。日常臨床では、使用薬剤は副作用、基礎疾患、年齢などによって適宜減量し使用されているが、投与薬剤の減量により抗腫瘍効果が減少するかどうかについては明らかではない。切除不能・再発胃癌に対する S-1+CDDP 療法における dose intensity (DI) と抗腫瘍効果についての検討した。

【方法】

2006 年 1 月から 2010 年 12 月までに名古屋市立大学病院と名古屋第二赤十字病院で切除不能・再発胃癌と診断され、1st-line 化学療法として S-1+CDDP 療法を使用した 84 例を抽出した。適格基準を満たさない 20 症例を除外した 64 症例につき検討した。relative DI (RDI) は実際の DI と、もともと投与する予定であった DI の比で下記により算出した。

$$RDI (\%) = \text{actual DI (mg/m}^2\text{/w)} / \text{planned DI (mg/m}^2\text{/w)} \times 100$$

$$RDI_{S-1+CDDP} = (RDI_{S-1} + RDI_{CDDP}) / 2$$

【結果】

腫瘍奏功のための RDI のカットオフ値決定のため、Receiver Operating Characteristics (ROC) 解析を行い、RDI のカットオフ値を 80% と決定した。全症例を $RDI < 80\%$ ($N=19$) と $RDI \geq 80\%$ ($N=45$) の 2 群に分け検討を行った。 $RDI < 80\%$ 群では 15 症例中 3 症例で部分奏効率 partial response (PR) 20.0% を示した。一方、 $RDI \geq 80\%$ 群では 40 症例中 15 症例で PR がえられ (37.5%)、統計学的有意差はないものの $RDI \geq 80\%$ で高い腫瘍奏功がえられる傾向をみとめた ($P = 0.182$)。全生存期間中央値 (MST) と無増悪生存期間 (PFS) 中央値 (mPFS) は、 $RDI < 80\%$ と $RDI \geq 80\%$ の 2 群間の比較で、MST は 394 日 vs 376 日 ($P = 0.915$)、mPFS は 188 日 vs 170 日 ($P = 0.851$) でともに統計学的有意差を認めなかった。

【考察】

SPIRITS 試験、FLAGS 試験、GC0301/T00P2 試験と本研究の RDI の結果は大差を認めず、本研究における実臨床での化学療法の quality は良好と判断された。MST は SPIRITS 試験の S-1+CDDP 群で 13 か月、本研究で約 13 か月、PFS も SPIRITS 試験で 6 か月、本研究で約 6 か月とほぼ同等の結果であり、quality は良好と判断された。癌種によっては、化学療法の RDI が大きく影響する癌種もあるが、胃癌では奏効率がそれほど高率でないため、RDI の影響はやや弱いものと推察された。本研究の結果は日常臨床にも十分反映させることができると考えられた。

【結語】

胃癌に対する S-1+CDDP 療法において抗腫瘍効果を得るには $RDI: 80\%$ 以上を保つことが重要である可能性はあるものの、根治不能である palliative setting においては適切な減量は許容されると考えられた。

【審査の内容】

約 20 分間の論文内容プレゼンテーション後に、主査の瀧口教授からは、過去の SPIRITS 試験と本試験の RDI の差が少し生じた原因、今回の試験での減量の実際、実際の減量基準について、腎障害患者の除外基準など 6 項目、第一副査の高橋教授からは、ROC の TPF、FPF が何を意味するのか、除外症例の中の regimen violation について、S1 単剤レジメンで計算すると RDI が 111% と 100% を越える根拠など 7 項目の質問がなされた。片岡教授からは、S1、CDDP 各々の RDI への影響度合い、転移部位と RDI の関連性、最新の胃癌薬物療法全般 (分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤を含む) に関する 5 項目の質問がなされた。一部返答に窮することもあったが概ね満足できる回答があり、学位論文の主旨を十分理解していると考えられた。本研究は、実臨床における手術不能・再発胃癌に対する first line 化学療法である S1+CDDP 療法の相対的治療強度を検討した臨床研究で、実臨床での胃癌化学療法に意義深い知見と考えられた。よって本論文の筆頭著者は博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 瀧口 修司 副査 高橋 智 片岡洋望